



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Patient d'oncohématologie neutropénique fébrile admis en réanimation, recommandations actuelles et attitude pratique

Oncohematology patients with febrile neutropenia hospitalized in ICU: Clinical practice guidelines

D. Mokart*, A. Sannini, J.-P. Brun, J.-L. Blache

Département d'anesthésie réanimation, institut Paoli-Calmette, 32, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille cedex 9, France

Disponible sur Internet le 21 février 2008

MOTS CLÉS

Antibiothérapie empirique ;
Neutropénie fébrile ;
Recommandations ;
Réanimation ;
Patients d'oncohématologie

Résumé La neutropénie fébrile chez le patient d'oncohématologie est une situation à haut risque de mortalité. L'antibiothérapie empirique prescrite dans ce contexte est une véritable urgence médicale qui doit couvrir la majorité des microorganismes habituellement rencontrés. Bien que les infections à cocci à Gram positif soient actuellement plus fréquentes que celles à bacilles à Gram négatif (BGN), ces dernières sont associées à une mortalité plus importante. Jusqu'à récemment, l'association d'une bêtalactamine (BL) active sur *Pseudomonas aeruginosa* et d'un aminoside représentait l'option thérapeutique systématique de première intention. Il est maintenant recommandé de prescrire une BL active sur *Pseudomonas aeruginosa* en monothérapie. L'adjonction d'un aminoside est proposée en cas de choc septique ou de sepsis sévère ou de résistance du BGN. De même, la prescription de glycopeptides n'est plus systématique, mais elle reste recommandée en cas de choc et/ou hypotension, de colonisation à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline, de sepsis cutané ou des parties molles et d'infections sur cathéter. La prescription empirique d'antifongiques se discute devant la persistance du syndrome fébrile au-delà du cinquième jour malgré une antibiothérapie suivant les recommandations et lorsque la sortie d'aplasie n'est pas prévue à brève échéance. La réévaluation de l'antibiothérapie initiale doit être systématique afin de maîtriser l'épidémiologie bactérienne locale et limiter l'émergence de germes multirésistants.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Empirical antibiotic

Summary Febrile neutropenia in cancer patients is associated with a high mortality. In this situation, empirical antibiotic treatment must be prompt and cover the common pathogens. Gram-positive infections occur frequently in neutropenic patients, whereas Gram-negative infections are associated with a higher mortality. Up to now, an empirical treatment with

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : mokartd@marseille.fnclcc.fr (D. Mokart).

treatment;
Febrile neutropenia;
Recommendations;
Intensive care unit;
Cancer patients

a β -lactam in combination with an aminoglycoside represented the most used antibiotic regimen. Recent studies and recommendations demonstrate that monotherapy with β -lactam is as efficacious and less toxic than β -lactam-aminoglycoside combination as empirical treatment. Combination therapy should be kept for patients developing severe sepsis, septic shock or for those with a high suspicion of resistant Gram-negative infections. Glycopeptide antibiotics should be prescribed for patients having severe sepsis, septic shock, high suspicion of skin or soft tissue infections (including catheter tunnel infection) and in a context of local epidemiology of resistant Gram-positive bacteria. Empirical antifungal therapy should be introduced empirically in patients who remain neutropenic and febrile for five days or more despite the administration of broad-spectrum antibiotics as recommended. Systematic reassessment of initial antibiotic regimen should be realised in order to control local microbiological epidemiology and the emergence of multiresistant bacteria.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

La mortalité en réanimation des patients d'oncohématologie (POH) a notablement diminué durant ces dix dernières années. Une admission plus précoce en réanimation a permis d'être plus efficace dans la prise en charge des dysfonctions d'organes avec, par exemple, l'utilisation de la ventilation non invasive [1], la prise en charge précoce et agressive du sepsis sévère et du choc septique [2], une meilleure compréhension des défaillances d'organes et la recherche obsessionnelle d'un diagnostic infectieux [3].

Par ailleurs, le traitement spécifique des cancers solides et hématologiques s'est enrichi d'un arsenal thérapeutique plus ciblé et plus agressif qui a permis une diminution importante de la mortalité globale de ces patients. Le tribut à payer est la survenue d'une neutropénie plus ou moins longue et/ou profonde selon le type de chimiothérapie utilisée. Les chimiothérapies peuvent aussi induire des mucites importantes, portes d'entrées pour des agents pathogènes tels les streptocoques. Les septicémies décrites chez ces patients dans les années 1960 retrouvaient principalement des bacilles à Gram négatif (BGN), en particulier *Pseudomonas aeruginosa*, dont la mortalité pouvait atteindre 90% [4]. L'instauration en urgence d'une (poly)antibiothérapie empirique à large spectre avait permis de réduire sensiblement la mortalité de ces patients [5].

Définitions et risque infectieux

La neutropénie est définie comme un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1 Giga/L. L'OMS a défini cinq grades, classés de 0 à 4, permettant de définir la profondeur de la neutropénie (Tableau 1). La neutropénie se caractérise aussi par sa durée, courte (< 7–10 jours) ou longue [6]. L'état fébrile du patient neutropénique est défini par une température supérieure ou égale à 38,3 °C ou 38,0 °C, mesurée à deux reprises dans un intervalle de temps d'au moins une heure [6].

La profondeur et la durée de la neutropénie sont deux facteurs de risque de survenue d'infections. La neutropénie

est plus longue et plus profonde au cours des hémopathies malignes, comparativement aux tumeurs solides : une infection survient dans 80% des neutropénies en cas de leucémie aiguë et dans 50% des neutropénies en cas de tumeur solide. La neutropénie sévère (aplasie) est définie par un nombre de PNN inférieur à 0,5 Giga/L (grade IV OMS). À ce stade, le risque de développer une infection est important alors qu'entre 0,5 et 1 Giga/L, il est faible. Les patients ayant moins de 0,1 Giga/L de PNN présentent un risque infectieux maximal. Les patients fébriles avec un chiffre de PNN inférieur à 1 Giga/L et dont le chiffre de PNN est susceptible de diminuer dans les 48 heures ont un risque infectieux identique à celui des patients en aplasie.

Schématiquement, les patients à risque élevé de complications infectieuses sévères présentent les critères suivants [7] (Tableau 2) :

- une neutropénie prolongée, supérieure à dix jours ;
- la présence des comorbidités suivantes : hypotension ; désorientation, insuffisance respiratoire, insuffisance rénale, mucite sévère, pathologie abdominale ;
- un cancer non contrôlé par le traitement.

Inversement, les patients à risque faible sont ceux ayant une neutropénie attendue d'une durée inférieure à sept jours, sans comorbidité et un cancer contrôlé.

Microbiologie des épisodes infectieux au cours des neutropénies fébriles (Tableau 3)

Infections bactériennes

Entre 1960 et 1970, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. et *P. aeruginosa* représentaient la majorité des infections documentées dans les centres anticancéreux aux États-Unis [4]. Ce n'est qu'après l'instauration d'une antibiothérapie systématique empirique à large spectre par bêta-lactamines (BL) au cours des neutropénies fébriles que l'on a constaté une diminution des infections à BGN, avec l'émergence concomitante des infections à cocci à Gram positif (CGP) [8]. Les facteurs associés à l'augmentation des infections à CGP seraient l'utilisation routinière de cathéters centraux [8], l'utilisation prophylactique des quinolones durant les

Tableau 1 Profondeur de la neutropénie selon l'OMS.

GRADES OMS	0	1	2	3	4
Valeurs des PNN (Giga/L)	≥ 2,0	1,5 à 1,9	1,0 à 1,4	0,5 à 0,9	< 0,5

PNN : polynucléaires neutrophiles.

épisodes de neutropénie [9], les chimiothérapies utilisant de fortes doses de cytarabine [10] et l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons [11].

Depuis plus de 30 ans, les infections à bactéries anaérobies représentent moins de 5% des infections du patient neutropénique fébrile [8,12]. Les situations à risque pour ce type de germe sont l'entérocolite du neutropénique (ou « typhlitis »), les infections intra-abdominales, les abcès périrectaux et les atteintes périodontologiques.

Infections bactériennes à bactéries multiresistantes (BMR)

L'utilisation extensive des BL dans le traitement empirique des infections du patient neutropénique a induit l'émergence de souches multiresistantes parmi les BGN, tels que *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp. et *Stenotrophomonas maltophilia* [13]. Cette émergence est la conséquence de la pression de sélection des antibiotiques et de l'induction de bêtalactamases à spectre élargi (BLSE) [14,15].

De manière similaire, l'incidence des CGP résistants aux BL a augmenté ces dernières années. Les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les *Staphylococcus epidermidis* et les streptocoques résistants à la pénicilline sont devenues plus fréquentes [8]. L'utilisation d'antibiotiques comme la ceftazidime [16] ou les quinolones [17] ainsi que les chimiothérapies induisant d'importantes mucites ont contribué à l'émergence de streptocoques *viridans* résistants. De façon concomitante à l'émergence de CGP résistants, l'utilisation empirique de vancomycine a augmenté avec pour conséquence la diminution de sensibilité voire la résistance de certains CGP à la vancomycine. L'exemple le plus récent est l'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine, qui peuvent représenter jusqu'à un tiers des infections à entérocoques dans certains centres anticancéreux aux États Unis [8,18].

Infections fongiques

La neutropénie fébrile est une situation à haut risque d'infection fongique. Les facteurs de risque associés sont l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, la corticothérapie [19], un âge avancé, l'intensité de la chimiothérapie, la présence d'une voie centrale [20] et le stade de la maladie. Les infections fongiques sont essentiellement représentées par les candidoses et les aspergilloses. Les candidas les plus fréquemment retrouvés sont *Candida albicans* suivi de *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* et *Candida parapsilosis*. La prophylaxie par fluconazole a probablement favorisé la survenue de candidoses à *Candida nonalbicans* et/ou résistant aux azolés.

Antibiothérapie empirique

Le traitement empirique doit couvrir en premier lieu les infections à BGN réputées rapidement fatales chez le patient neutropénique [21]. Bien que les infections à CGP soient actuellement les plus fréquentes, la couverture empirique systématique de ceux-ci, du moins ceux résistants aux BL (puisque beaucoup des molécules utilisées en empirique seront actives sur une large partie des cocci) n'est pas considérée comme essentielle en première intention dans la conférence européenne de 2007 sur les infections liées à la leucémie (ECIL-1), recommandations publiées dans le *European Journal of Cancer* et différents sites Internet (<http://www.ichs.org>). Par conséquent, la vancomycine n'est plus recommandée systématiquement en première intention, mais peut être ajoutée ultérieurement si un staphylocoque est isolé dans les cultures [21]. En l'absence de réponse dans les 96 heures, il est recommandé d'ajouter un traitement antifongique [22].

Le clinicien doit adapter cette antibiothérapie empirique à la documentation bactérienne sous peine de favoriser l'émergence de BMR [23,24]. Le choix de l'antibiothérapie

Tableau 2 Risque d'infection sévère chez le patient neutropénique.

	Risque élevé	Risque faible
Cancer	Leucémie aiguë, greffe de moëlle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques	Tumeur solide ou Hémopathie en rémission complète
Durée neutropénie	> 7 jours	< 7 jours
Pathologies associées	Hypotension, trouble de la conscience, insuffisance rénale ou cardiaque ou hépatique	Aucune
Type d'infection	Pneumonie, bactériémie	Infections possibles mais non documentées
Mucite	Présente	Absente
Réponse à l'antibiothérapie	Lente	Rapide

initiale doit tenir compte de la durée et la profondeur de la neutropénie, des caractéristiques de l'hôte, de l'écologie bactérienne locale notamment l'existence de BMR (SARM ou BGN sécréteurs de BLSE) et des documentations bactériennes antérieures.

La majorité des recommandations concernant les patients neutropéniques fébriles proviennent des études de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer – International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC-IATG) [25].

Dans cette revue, l'antibiothérapie des POH neutropéniques fébriles à risque faible d'infection ne sera pas traitée : la conduite à tenir est bien codifiée et ne concerne pas la réanimation initialement [26]. Pour les patients à risque élevé d'infection ou avec des signes de gravité, l'instauration d'une antibiothérapie empirique est une urgence [5]. D'après les dernières recommandations, cette antibiothérapie doit :

- être à large spectre et en priorité active sur les BGN, en particulier, sur *P. aeruginosa* ;
- être rapidement bactericide ;
- limiter au mieux l'émergence de bactéries résistantes ;
- tenir compte de l'épidémiologie du service et de l'hôpital ;
- tenir compte de la toxicité potentielle des antibiotiques, notamment de la toxicité cumulée des antibiotiques et de certaines chimiothérapies (néphrotoxicité, ototoxicité) ;
- tenir compte du meilleur rapport coût/efficacité.

Monothérapie ou association d'antibiotiques ?

Traditionnellement, l'antibiothérapie empirique utilisée initialement chez ce type de patients comporte une BL à large spectre comme la ceftazidime, la piperacilline/tazobactam, l'imipenem ou le meropenem. Chez les patients allergiques, les quinolones ou une association aztreonam plus vancomycine sont les alternatives habituelles. Aucune BL active sur *Pseudomonas* n'a prouvé sa supériorité par rapport aux autres. Le choix est fonction de l'écologie locale et des protocoles du service. L'utilisation d'une association bêta-lactamine plus aminoside permet en théorie d'obtenir un spectre d'action plus large, une bactéricidie plus importante, voire une synergie et pourrait diminuer l'émergence de germes résistants. Certaines recommandations [6,27] proposent l'adjonction d'aminosides seulement en cas d'infections sévères. En effet, l'analyse de la litté-

rature après plus de 800 essais, dont 84 randomisés et deux méta-analyses, ne permet toujours pas d'affirmer la supériorité d'une bithérapie (aminoside + BL) par rapport à une monothérapie en termes de mortalité, d'échec de traitement et de survenue de sepsis sévère. Paul et al., dans une méta-analyse récente portant sur 47 essais cliniques et plus de 7800 patients, ont étudié l'efficacité d'une monothérapie par BL comparée à l'association d'une BL et d'un aminoside [28]. Aucune différence concernant le devenir des patients n'était constatée dans les études qui comparaient la même bêta-lactamine avec ou sans aminoside [28]. L'analyse était en faveur de l'utilisation d'une monothérapie lorsque toutes les bêta-lactamines de spectre similaire étaient incluses dans l'analyse. En revanche, l'utilisation d'un aminoside était significativement associée avec l'altération de la fonction rénale. Les recommandations actuelles considèrent donc qu'une monothérapie est aussi efficace qu'une bithérapie en terme de réponse en cas de sepsis documenté et en terme de survie globale (niveau de preuve ou grade de la recommandation : A1) [29] (Tableau 4). Une bithérapie comprenant un aminoside est plus néphrotoxique et plus ototoxique qu'une monothérapie par BL (A1). L'adjonction d'un aminoside est proposée en cas de choc septique ou de sepsis sévère (C3) et de résistance du BGN (C3), mais n'est pas recommandée en cas de pneumopathie (C3). Concernant le schéma d'administration des aminosides, l'administration en dose unique journalière (DUJ) est aussi efficace et moins néphrotoxique qu'une administration pluriquotidienne (A1).

Dans une étude, le taux de réponse à l'association piperacilline/tazobactam plus aminoside (tobramycine ou gentamicine) était de 67% [30]. L'imipenem ou la ceftazidime associé à un aminoside donnaient un taux de réponse similaire, aux environs de 75% [31]. Dans certaines circonstances nécessitant une bithérapie, l'association BL+quinolones a été proposée bien que les bénéfices de cette association ne soient pas clairement prouvés chez ces patients. Dans une étude, lorsque piperacilline/tazobactam était associée à une quinolone ou à un aminoside, le taux de réponse au traitement ainsi que le taux de survie étaient comparables dans les deux groupes [32].

Finalement, l'utilisation en monothérapie d'une céphalosporine (ceftazidime), d'un carbapenem (imipenem, meropenem) ou d'une BL associée à un inhibiteur des bêta-lactamases (piperacilline/tazobactam) donnerait des résultats similaires [33]. Il faut cependant noter que dans cette méta-analyse récente, il est suggéré qu'une monothérapie par céfépime était associée à une mortalité plus

Tableau 3 Principaux agents pathogènes chez le patient neutropénique.

Bactéries	Levures et champignons	Parasites	Virus
Entérobactéries (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylocoques</i> spp. (<i>aureus</i> , <i>epidermidis</i>), <i>Streptocoques</i> spp. (<i>pyogenes</i> , <i>pneumoniae</i> , <i>viridans</i>) <i>Entérocoques faecalis/faecium</i> , <i>Corynebacteries</i> spp	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. <i>Mucormycosis</i>	Rares	Rares

Tableau 4 Recommandations concernant l'utilisation des aminosides en association avec une bêtalactamine dans l'antibiothérapie empirique d'un patient d'oncohématologie neutropénique fébrile (POHNF) à haut risque [29].

	Recommandation	Grade
Une monothérapie par BL est aussi efficace qu'une bithérapie par BL + AG	Oui	A1
Une bithérapie par BL + AG est plus néphrotoxique et plus ototoxique qu'une monothérapie par BL	Oui	A1
Un traitement en DUJ par AG est aussi efficace et moins néphrotoxique qu'un traitement par AG en 2 ou 3 injections journalières.	Oui	A1
Ajout empirique d'un AG à l'antibiothérapie initiale chez un POHNF présentant une fièvre persistante	Non	C3
Bithérapie empirique par BL + AG chez un POHNF pour qui une infection à BGN multirésistant est suspectée	Oui	C3
Ajout d'un AG à l'antibiothérapie initiale en cas d'infection documentée à <i>P.aeruginosa</i>	Non	C3
Bithérapie empirique par BL + AG chez un POHNF présentant un choc septique ou un sepsis sévère	Oui	C3
Bithérapie empirique par BL + AG chez un POHNF présentant une pneumopathie	Non	C3
Bithérapie empirique par BL + AG chez un POHNF dans le but d'éviter l'émergence de BMR	Non	B1

AG : aminoside ; BL : bêtalactamine ; BMR : bactérie multirésistante ; DUJ : dose unique journalière.

importante comparée à une monothérapie par imipenem ou ceftazidime [33].

Comme il a déjà été souligné, l'utilisation d'un antibiotique à large spectre expose aux infections fongiques et à l'émergence de germes naturellement résistants à l'antibiotique utilisé. Par exemple, l'utilisation de carbapenem facilite l'émergence de *Stenotrophomonas maltophilia* et d'*Enterococcus faecalis* [21].

La place du traitement empirique par glycopeptides

Il est maintenant clairement établi qu'une utilisation importante des glycopeptides expose à l'émergence de bactéries (CGP) résistantes à cette classe d'antibiotiques. Plusieurs études récentes ont montré que l'utilisation empirique de glycopeptides n'avait pas d'influence sur la mortalité [34,35]. De plus, l'utilisation empirique de glycopeptides ne réduit pas le temps d'obtention d'une apyrexie mais augmente la survenue d'effets indésirables notamment rénaux [34,35]. Lorsque les glycopeptides sont délivrés à un temps plus tardif par exemple en cas de fièvre persistante, cela n'a aucune incidence sur le temps d'obtention de l'apyrexie, ni sur la mortalité et ni même sur la prescription d'antifongiques [36,37]. Actuellement l'utilisation empirique des glycopeptides n'est plus recommandée chez les POH neutropéniques fébriles, ni à l'apparition de la fièvre, ni en cas de fièvre persistante (D1) (Tableau 5) [38]. Ils restent en revanche recommandés en cas de choc et/ou hypotension (C3), de colonisation à SARM (C3), de sepsis cutané ou des parties molles et d'infections sur cathéter (C3). Lorsqu'une couverture des CGP résistants est souhaitée, l'antibiotique de référence reste la vancomycine [21]. Le monitoring de la concentration plasmatique de vancomycine est indispensable pour une prise en charge optimale : des taux supérieurs ou égaux à 20 mg/L à la vallée

sont préconisés y compris pour les germes les plus sensibles (CMI < 0,5 mg/L) [21]. Quand la vancomycine ne peut être utilisée, la téïcoplanine représente une alternative intéressante. Cet antibiotique fortement lié aux protéines peut poser des problèmes en termes d'efficacité chez des patients dont le volume de distribution est modifié par les chimiothérapies récentes en cas de sepsis et de dénutrition. Il existe peu d'informations concernant les posologies souhaitables en fonction des diverses situations cliniques. En pratique, les posologies utilisées sont souvent supérieures à celles recommandées (12 à 15 mg/kg par jour) et comme pour la vancomycine, les concentrations de téïcoplanine dans le sérum pourraient aider à améliorer la prise en charge, l'objectif étant d'obtenir des taux supérieurs ou égaux à 20mg/L à la vallée [21].

La place des nouvelles molécules

La place des nouveaux antibiotiques reste à évaluer chez ces patients [21]. Le linézolide pourrait avoir un intérêt en cas d'infections à SARM ou à entérocoque résistant à la vancomycine. Il en est de même de la tigécycline. L'ertapenem pourrait représenter une option intéressante en cas d'infection à BMR sécréteurs de BLSE, mais cet antibiotique n'est pas actif sur *P. aeruginosa*.

Place du traitement empirique par antifongiques

Les infections fongiques représentent moins de 10% des infections documentées chez les POH neutropéniques fébriles à la phase initiale [8]. Lorsque la neutropénie est prolongée, les infections fongiques représentent alors plus de 30% des infections documentées chez ces patients [39]. Les études autopsiques ont montré qu'une majorité de patients neutropéniques présentant une fièvre prolongée sont porteurs d'infections fongiques invasives [40]. Les

Tableau 5 Recommandations concernant l'utilisation des glycopeptides dans l'antibiothérapie empirique des patients d'oncohématologie neutropéniques fébriles (POHNF) [38].

	Ajout d'un glycopeptide	Grade
Début de la fièvre	Non recommandé	D1
Fièvre persistante	Non recommandé	D1
Épidémiologie locale en faveur d'infection à CGP multirésistants (SARM, <i>Pneumocoque</i> résistant à la pénicilline)	Recommandé	C3
Sepsis sévère, choc septique	Recommandé	C3
Infection de la peau, des parties molles, infection sur CVC.	Recommandé	C3

CGP : cocci Gram positif ; SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline ; CVC : cathéter veineux central.

infections fongiques chez le patient neutropénique fébrile sont associées à une mortalité importante, ce d'autant que le diagnostic est souvent retardé du fait de la pauvreté de l'examen clinique avant la sortie de neutropénie et de l'absence de critères diagnostiques robustes pour certaines d'entre elles [41]. Actuellement, les recommandations de l'IDSA préconisent l'introduction d'un traitement empirique par antifongique pour les patients qui restent fébriles plus de cinq jours après un traitement antibiotique approprié et chez qui la sortie de neutropénie n'est pas prévue à brève échéance (B2) [6]. Avant d'engager un traitement antifongique empirique, il est important d'éliminer les autres causes de fièvre persistante chez le sujet neutropénique. Elles incluent les infections à BMR, les infections virales, les infections à mycobactéries, les fièvres spécifiques, les fièvres médicamenteuses, un traitement antibiotique sous dosé et les infections liées aux cathéters.

Comme nous l'avons déjà mentionné *Candida* spp. et *Aspergillus* spp. représentent la majorité des infections fongiques. Schématiquement, les infections à *Candida* surviennent à partir de la deuxième semaine de neutropénie alors que les infections à *Aspergillus* surviennent à partir de la troisième semaine [42]. Jusqu'à récemment, l'instauration empirique de l'amphotéricine B à la dose de 0,6 mg/kg par jour était largement utilisée en cas de neutropénie fébrile persistante. Du fait de la toxicité rénale de l'amphotéricine B, ses formes lipidiques ont été évaluées et semblent comparables en termes d'efficacité. Elles sont moins néphrotoxiques mais beaucoup plus coûteuses [21]. Il faut rappeler qu'une perfusion continue d'amphotéricine B sur 24 heures est significativement moins néphrotoxique qu'une perfusion rapide de la même dose sur quatre heures [43].

La comparaison d'un traitement antifongique par amphotéricine B versus l'absence de traitement antifongique chez des patients toujours fébriles après quatre jours d'antibiothérapie montrait une disparition de la fièvre dans 69 % des cas dans le groupe amphotéricine B versus 53 % des cas dans le groupe témoin ($p=0,09$) [44]. Le bénéfice d'un traitement empirique par amphotéricine B était alors plus marqué chez les patients n'ayant jamais reçu de prophylaxie antifongique, chez ceux présentant une neutropénie sévère et chez ceux pour qui une infection fongique était documentée par la suite. Aucune différence de mortalité n'était notée entre les deux groupes. Aucune molécule antifongique actuellement disponible n'a prouvé sa supériorité par rapport à l'amphotéricine B dans le traitement empirique d'un patient neutropénique fébrile. Lorsque l'on compare

l'amphotéricine B à l'amphotéricine B liposomale le taux de succès est comparable, les toxicités rénales et liées à la perfusion sont plus fréquentes dans le groupe amphotéricine B [45]. Les différentes formes lipidiques de l'amphotéricine B (forme liposomale et complexe phospholipidique) semblent avoir la même efficacité dans le traitement empirique des infections chez les patients d'hématologie [6].

Dans un essai randomisé en double insu, la caspofungine a été comparée à l'amphotéricine B liposomale chez des patients neutropéniques fébriles. Le taux de succès était comparable dans les deux groupes, mais la caspofungine était plus efficace chez les patients présentant des infections documentées et en terme de survie après l'arrêt du traitement [46]. Dans l'étude comparant voriconazole à l'amphotéricine B liposomale, le voriconazole, bien qu'il présente un spectre étendu et une moindre néphrotoxicité, n'a pas atteint tous les critères de non-infériorité par rapport à l'amphotéricine liposomale [47].

Le traitement empirique par fluconazole peut être une alternative à l'amphotéricine B dans les institutions où le risque aspergillaire et le risque d'infection à *Candida* résistants au fluconazole (*Candida krusei* et certaines souches de *Candida glabrata*) sont faibles [6]. En revanche, les patients atteints d'infections pulmonaires ou de sinusite ou ayant bénéficié d'une prophylaxie par fluconazole ne pourront pas recevoir de traitement empirique par fluconazole.

Lorsque l'indication d'un traitement empirique antifongique en réanimation est discutée le choix de l'antifongique reste difficile. Par analogie avec la conférence de consensus de 2004 organisée par la SRLF, la SFAR et la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) [48], on pourrait proposer schématiquement en première intention un traitement par voriconazole lorsque le risque d'aspergillose est important, la caspofungine et les formes lipidiques de l'amphotéricine B lorsque le patient présente une altération ou un risque d'altération de la fonction rénale et dans les autres cas l'amphotéricine B.

Les antiviraux

Il n'y a pas d'indication à l'utilisation empirique d'antiviraux en cas de neutropénie fébrile en l'absence d'un tableau fortement évocateur de maladie virale.

S'il existe des signes cutanés ou muqueux d'infections à virus herpes simplex ou à virus varicelle-zona, un traitement par acyclovir est alors recommandé, indépendamment d'une autre cause à la fièvre [6]. Le but est la cicatrisation de ces lésions qui constituent des portes d'entrée pour les

bactéries et les champignons durant la période de neutropénie.

Les infections à cytomégalovirus ne sont pas habituelles, en cas de neutropénie fébrile, elles peuvent cependant survenir chez les patients allogreffés. Le traitement antiviral en est le ganciclovir ou le foscarnet.

Si le diagnostic d'infection respiratoire virale est porté, l'utilisation d'antiviraux, comme la ribavirine pour le virus syncytial respiratoire ou l'oseltamivir pour les infections à virus influenzae, est parfois recommandée.

Impact des diverses prophylaxies sur l'antibiothérapie empirique initiale

Il est assez fréquent de constater que certains patients porteurs de neutropénie profonde ($< 0,1$ Giga/L) reçoivent diverses prophylaxies anti-infectieuses. Les recommandations concernant ce type de pratiques ne sont pas claires et les risques de ces prophylaxies sont l'émergence de BMR, la colonisation fongique et la survenue de toxicité médicamenteuse. Les associations d'antibiotiques oraux non absorbables utilisant les aminosides, la vancomycine et les polymyxines ne sont actuellement plus recommandées. De plus, l'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine plaide en faveur de l'abandon de ce type de prophylaxie. Actuellement, seuls deux antibiotiques oraux et absorbables par voie intestinale sont recommandés pour ce type de prophylaxie : le co-trimoxazole et les quinolones. Concernant le co-trimoxazole, celui-ci est recommandé en prophylaxie pour tous les patients à risque de *Pneumocystis jirovecii* (recommandation de type A1) [49]. La détermination des groupes à haut risque de pneumocystose reste cependant très difficile et doit être redéfinie du fait de l'évolution permanente de l'arsenal thérapeutique [50]. En pratique, sont considérés à risque de pneumocystose, tous les patients allogreffés de moins de 100 jours, tous les patients allogreffés porteurs d'une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique, les patients porteurs de leucémie lymphoïde chronique traités par anticorps monoclonal humanisé (alemtuzumab) ou par fludarabine et peut-être les patients bénéficiant de corticothérapie à fortes doses ou au long cours [51]. Dans toutes les autres situations, la prophylaxie par co-trimoxazole n'est pas recommandée car elle ne modifie pas la mortalité, de plus elle pourrait augmenter la durée de neutropénie, augmenter le taux de colonisation fongique, faciliter l'émergence de bactéries multirésistantes et exposer le patient aux effets secondaires de ce médicament. Par ailleurs, le co-trimoxazole n'inclut pas dans son spectre *P. aeruginosa*.

De même, l'antibioprophylaxie systématique chez le patient neutropénique non fébrile n'est pas recommandée [6]. Cependant, une méta-analyse récente montre qu'une antibioprophylaxie par fluoroquinolone pourrait réduire la mortalité de ces patients [52]. Cependant, lorsque seules les études de qualité sont incluses dans cette méta-analyse, le bénéfice est moins évident. Bien que non recommandée, cette pratique est assez courante : elle expose à l'émergence de BMR dont il faudra tenir compte au moment de l'initiation de l'antibiothérapie empirique.

Concernant la prophylaxie antifongique, le fluconazole est actuellement recommandé dans le cadre de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (A1) jusqu'à la prise

du greffon. Cette prophylaxie est associée à une diminution de la survenue de candidoses invasives et de la mortalité [48]. L'itraconazole est également recommandé dans la prévention des infections fongiques dans l'allogreffe de moelle (A1). Cependant, du fait de sa difficulté d'utilisation, sa prescription prophylactique est restreinte aux situations où le risque d'aspergillose invasive est élevé telle l'allogreffe nécessitant une corticothérapie prolongée (C3).

Admission en réanimation et réévaluation du patient

L'admission en réanimation d'un POH neutropénique fébrile coïncide souvent avec l'apparition d'une défaillance d'organe et/ou la persistance de la fièvre en dépit d'une antibiothérapie empirique initiée depuis plusieurs jours. Les prélèvements infectieux sont alors souvent peu contributifs en raison de l'antibiothérapie préalable, de la non-exhaustivité de la recherche de l'agent causal mais aussi parce que seulement 30% de ces fièvres sont microbiologiquement documentées. Dans cette situation, le patient est déjà sous un traitement anti-infectieux à très large spectre comprenant au moins une bêtalactamine, un aminoside ou une quinolone, un glycopeptide, un antifongique parfois un macrolide et selon le degré d'inquiétude du clinicien un traitement contre *Pneumocystis*. En pratique, outre le traitement des défaillances d'organe, le réanimateur doit réévaluer l'état du patient, tenter de documenter l'infection de la façon la plus exhaustive possible, discuter une modification de l'antibiothérapie (simplification?), limiter l'utilisation des médicaments néphrotoxiques, selon les recommandations [2].

Très schématiquement, une fièvre chez un patient neutropénique est d'origine infectieuse dans 50% des cas (documentée microbiologiquement dans 30% des cas et documentée cliniquement dans 20% des cas), d'origine inconnue dans 40% des cas et d'origine non infectieuse dans 10% des cas. Lorsque la fièvre est d'origine infectieuse, le site de l'infection est souvent respiratoire (25% des cas) ou oropharyngolaryngé (25% des cas) mais peut être aussi la peau, les parties molles ou les cathéters dans 15% des cas. L'obtention d'un diagnostic chez ces patients est un facteur déterminant du pronostic. Ainsi, chez les POH présentant une détresse respiratoire aiguë [1] ou un choc septique [53], l'absence de diagnostic étiologique est un facteur indépendant de mortalité.

La persistance d'une fièvre chez le patient neutropénique peut être liée à plusieurs facteurs : foyers bactériens profonds (endocardite, abcès), infections fongiques occultes, bactéries multirésistantes, infections atypiques (toxoplasme, mycobactéries, germes à croissance difficile, virus), réponse lente au traitement antibiotique, causes non infectieuses, fièvre spécifique, maladie du greffon contre l'hôte, atelectasies, phlébite, embolie pulmonaire, transfusion, concentrations sériques ou tissulaires d'antibiotiques infra-thérapeutiques.

Une réévaluation minutieuse du patient avant tout changement de l'antibiothérapie initiale est donc indispensable. Elle commence par un examen clinique méticuleux à l'admission à la recherche de nouveaux signes et/ou symp-

tômes pouvant orienter le diagnostic infectieux [6,10] mais aussi par le récapitulatif de tous les examens microbiologiques jusqu'ici réalisés. Chez un patient neutropénique, les signes cliniques de l'inflammation peuvent être très discrets. Ainsi, une infection cutanée peut se présenter sans induration et sans rougeur, une infection pulmonaire sans infiltrat à la radiographie du thorax, une méningite sans cellules dans le LCR, une infection urinaire sans pyurie. L'examen clinique doit en particulier détailler les sites les plus communément infectés : les gencives, le pharynx, le haut œsophage, les poumons, le périnée en particulier l'anus, les yeux, la peau notamment les sites de ponctions, les accès veineux et les tissus péri-unguéaux.

Les examens à visée microbiologique vont compléter l'examen clinique. Une série d'hémocultures doit être rapidement réalisée (en moins d'une heure) sur le cathéter central et en périphérie. Les autres prélèvements seront fonction des points d'appel clinique. Les prélèvements au niveau du nez, de l'oropharynx, du rectum et des urines sont souvent peu contributifs en terme de diagnostic infectieux, en revanche au niveau des fosses nasales ils peuvent révéler une colonisation à SARM, à pneumocoque de sensibilité réduite à la pénicilline ou à *Aspergillus*. De la même manière, les prélèvements rectaux peuvent révéler une colonisation à *P. aeruginosa*, à BGN porteur de BLSE ou à entérocoque résistant à la vancomycine. L'examen cyto bactériologique des urines est indiqué en cas de signes d'infection urinaire ou en cas de bande-

lette urinaire positive. L'analyse systématique du LCR n'est pas recommandée en l'absence de signes neurologiques. Même s'il n'existe pas de point d'appel pulmonaire, une radiographie de thorax est réalisée systématiquement. Un scanner thoracique en coupes millimétriques (haute résolution) peut révéler l'existence d'une pneumopathie chez le patient neutropénique fébrile dans plus de la moitié des cas, alors que la radiographie de thorax est normale [54]. En cas d'atteinte pulmonaire le lavage bronchoalvéolaire (LBA) reste actuellement l'examen de référence. Cependant, celui-ci n'est pas toujours réalisable chez un patient non intubé du fait des risques de dégradation respiratoire et de complications hémorragiques favorisées par la thrombopénie. Une stratégie de documentation non invasive (examen cyto bactériologique des crachats, crachat dirigé pour pneumocystis, sérologies mycoplasme, chlamydia, légionnelle, des antigénémies CMV et *Aspergillus*, des antigénuries légionnelle ou pneumocoque, des PCR pour recherche virale des groupes herpès CMV, HSV, VZV, HHV6 réalisées au niveau sanguin mais aussi sur une aspiration nasopharyngée) peut s'avérer aussi efficace qu'un LBA [3].

Lorsque l'origine de la fièvre reste indéterminée, il faut rechercher une infection sur cathéter veineux central. Le temps différentiel de pousse entre les hémocultures réalisées sur le cathéter veineux central et des hémocultures réalisées de façon concomitante sur une veine périphérique peuvent aider à porter le diagnostic d'infection sur

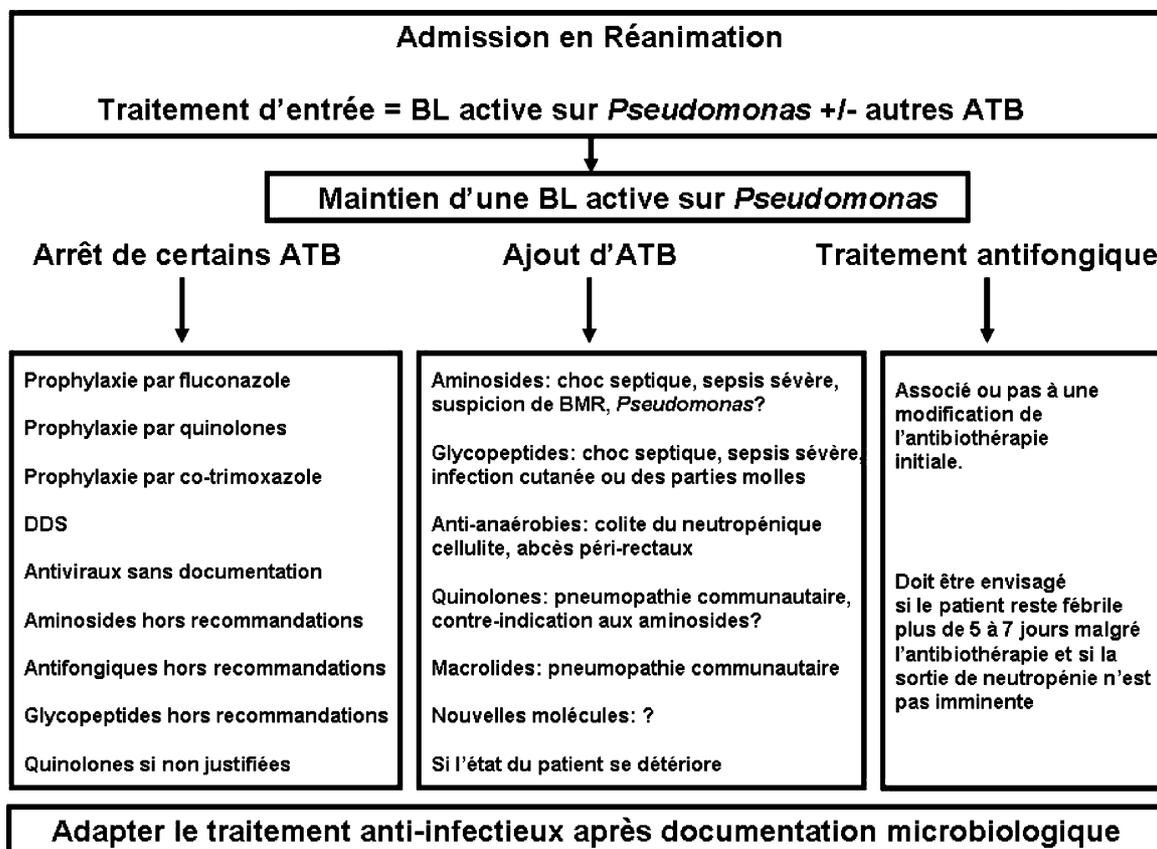


Figure 1 Possibilités de modification de l'antibiothérapie initiale d'un patient d'oncologie neutropénique fébrile admis en réanimation. ATB : antibiotiques ; BMR : bactéries multirésistantes ; BL : bêtalactamine ; DDS : décontamination digestive sélective.

cathéter central [55]. Le retrait du cathéter est requis lorsqu'il existe des signes locaux d'infection au niveau du point de ponction ou de l'orifice de tunnellation ou des arguments en faveur d'une thrombophlébite septique. Bien que la littérature n'offre pas d'arguments robustes, il est recommandé de retirer le cathéter en présence d'une candidémie, d'une bactériémie à *Pseudomonas*, à *S aureus*, à *Stenotrophomonas*.

À l'issue de cette démarche, le clinicien peut finalement continuer le traitement initial, modifier l'antibiothérapie initiale, ou ajouter un traitement antifongique.

Réévaluation et modifications du traitement anti-infectieux en réanimation

Antibiothérapie initiale

Il est en fait assez rare que le réanimateur ait à initier l'antibiothérapie d'un POH neutropénique fébrile car souvent ces patients sont adressés après un séjour en service d'hématologie ou un passage aux urgences (Fig. 1). L'attitude thérapeutique actuellement recommandée est une monothérapie par une BL active sur *Pseudomonas* (A1). L'adjonction d'un aminoside, d'un glycopeptide ou d'un antifongique est définie dans les dernières recommandations européennes, résumées dans les Tableaux 4 et 5 et détaillées plus bas [29,38].

Le temps médian de défervescence thermique chez ces patients se situe entre cinq et sept jours après une antibiothérapie empirique considérée comme « efficace ». Il est recommandé de ne pas modifier l'antibiothérapie initiale avant le cinquième jour si l'état du patient ne se détériore pas (patient stable, sans nouvelles défaillances d'organe et chez qui la sortie d'aplasie est proche). Aucune étude ne supporte, dans cette situation, l'instauration d'une autre antibiothérapie à large spectre. Il n'est pas recommandé, voire dangereux, de réaliser une « fenêtre antibiotique » chez un patient neutropénique fébrile malgré l'apparente stabilité clinique du patient. L'attitude prudente est le maintien de l'antibiothérapie jusqu'à la résolution de la neutropénie.

Modification de l'antibiothérapie initiale

Certaines situations en revanche peuvent conduire le réanimateur à modifier le traitement initial. L'addition (ou le maintien) d'un aminoside est justifié en cas de choc septique, de sepsis sévère (sauf peut-être en cas d'insuffisance rénale ou de pneumopathie non hypoxémiant) et en cas de suspicion d'infection à BGN multirésistant. La prescription se fera en dose unique journalière car moins néphrotoxique (A1) et sur une durée de trois à cinq jours s'il n'existe pas de suspicion d'infection à BMR. Dans tous les autres cas, les aminosides pourront être arrêtés si une BL active sur *Pseudomonas* est déjà prescrite. La prescription d'aminosides sera rediscutée en cas de documentation ultérieure à BGN multirésistants ou à *Pseudomonas*.

La prescription de glycopeptides se discute en cas de choc septique, de sepsis sévère (sauf en cas d'insuffisance rénale), en cas d'infection de la peau et des parties molles, y compris en cas d'infection sur cathéter veineux central et en cas de risque d'infection à CGP résistants (*S aureus* méticilline-résistant, pneumocoque résistant à la pénicil-

line). Dans tous les autres cas, les glycopeptides pourront être arrêtés.

La prescription empirique d'antiviraux devra être arrêtée dès l'admission en réanimation sauf cas particuliers. De même, dès l'admission en réanimation certaines prophylaxies anti-infectieuses (fluconazole, fluoroquinolones) pourront être arrêtées. Il paraît également licite d'arrêter le co-trimoxazole chez les patients ne présentant pas de symptomatologie respiratoire. En revanche, chez les patients présentant une symptomatologie respiratoire, l'infection à *Pneumocystis* reste possible malgré la prophylaxie [51,56]. L'arrêt de la prophylaxie ou le début d'un traitement empirique par co-trimoxazole (après prélèvements microbiologiques) doit être discuté avec l'hématologue afin d'évaluer la profondeur réelle de l'immunosuppression, l'observance de la prophylaxie par le patient et le risque de développer une pneumocystose. Les prophylaxies de type décontamination digestive sélective peuvent également être arrêtées dès l'admission en réanimation.

L'adjonction d'une fluoroquinolone dans le cadre d'une antibiothérapie empirique n'est pas recommandée actuellement [6], peu d'études ont montré l'efficacité de cette association [32]. Elle n'est qu'une alternative lorsque les aminosides ne peuvent être utilisés. Si le patient a bénéficié d'une prophylaxie par fluoroquinolone avant l'épisode fébrile, leur utilisation à titre curatif n'est pas indiquée.

En cas de pneumopathie communautaire nécessitant une hospitalisation en réanimation d'emblée, il est habituel d'ajouter un macrolide ou une quinolone. En cas d'entéocolite du neutropénique, la prescription d'un traitement antianaérobie (métronidazole) est préconisée.

Adjonction d'un traitement antifongique

L'introduction d'un traitement antifongique empirique doit s'envisager après cinq jours d'antibiothérapie empirique conforme aux recommandations récentes lorsque le délai de sortie d'aplasie prévu est supérieur à cinq–sept jours (B2). Cependant, si le patient se dégrade cliniquement, s'il existe des signes cliniques ou radiologiques fortement évocateurs d'infections fongiques profondes (sinusite, signe du halo sur un scanner thoracique, abcès spléniques ou hépatiques), un traitement empirique antifongique pourra être initié. En réanimation, le choix se fera parmi l'amphotéricine B, les formes lipidiques de l'amphotéricine B ou à la caspofongine, ou encore le voriconazole, si le risque aspergillaire est important.

Documentation microbiologique et désescalade

En cas de documentation microbiologique, l'antibiothérapie doit être adaptée au(x) germe(s) retrouvé(s). Malgré la réticence des cliniciens à réduire le spectre au cours d'une neutropénie fébrile et l'absence de recommandation dans cette situation spécifique, une « désescalade » devrait être réalisée dès les résultats de l'antibiogramme, elle s'impose dès la sortie d'aplasie.

Arrêt de l'antibiothérapie

Patient fébrile. Si le patient est toujours neutropénique, fébrile mais stable, sans aucun foyer infectieux documenté, sans aucune évolutivité clinique pendant plus de deux semaines d'antibiothérapie empirique, l'arrêt des antibio-

tiques se discute. Si le patient reste fébrile malgré la sortie d'aplasie, une nouvelle évaluation du patient est faite avec recherche de foyers bactériens, fongiques et viraux. Si aucune infection n'est documentée, le traitement anti-infectieux peut être arrêté cinq jours après la sortie d'aplasie malgré la persistance de la fièvre.

Patient apyrétique. Si le patient est apyrétique depuis plus de trois jours et qu'il est sorti d'aplasie depuis plus de deux jours, s'il est stable cliniquement et ne présente plus de foyers infectieux (clinique, radiologique, microbiologique), l'antibiothérapie est interrompue après une durée de traitement adaptée à la pathologie infectieuse. En revanche, si le patient est cliniquement stable, apyrétique depuis plus de trois jours mais qu'il n'est pas sorti d'aplasie, l'antibiothérapie sera maintenue jusqu'à sa sortie d'aplasie.

Le dosage sérique de la procalcitonine pourrait être un outil intéressant dans l'aide à la décision d'arrêt de l'antibiothérapie chez ces patients, mais cela reste à confirmer [57,58].

Conclusion

Débuter une antibiothérapie empirique chez un POH neutropénique fébrile est une véritable urgence médicale. Bien que les infections à cocci à Gram positif soient plus fréquentes que celles à BGN, ces dernières sont associées à une mortalité plus importante. La prescription en monothérapie d'une bêta-lactamine active sur *Pseudomonas* constitue, dans les recommandations les plus récentes, la base du traitement anti-infectieux initial. Ces patients sont habituellement admis en réanimation dans un tableau d'infection associé à une ou plusieurs dysfonctions d'organes, le malade étant le plus souvent déjà sous traitement anti-infectieux associant de multiples molécules. L'instauration ou la modification du traitement initial empirique (suppression ou adjonction d'anti-infectieux) s'avère toujours un choix difficile. Les dernières recommandations de la «European Conference on Infections in Leukaemic (ECIL) patients, 2007» [29,38] proposent que les prescriptions empiriques d'aminosides, de glycopeptides et d'antifongiques ne soient plus systématiques mais soient faites dans des circonstances précises. La réévaluation de l'antibiothérapie initiale s'impose afin de maîtriser l'épidémiologie bactérienne locale en limitant au mieux l'émergence de germes multirésistants.

Références

- [1] Azoulay E, Thiery G, Chevret S, Moreau D, Darmon M, Bergeron A, et al. The prognosis of acute respiratory failure in critically ill cancer patients. *Medicine* 2004;83:360–70.
- [2] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
- [3] Azoulay E, Mokart D, Rabbat A, Pene F, Kouatchet A, Bruneel F, et al. Diagnostic bronchoscopy in hematology and oncology patients with acute respiratory failure: Prospective multicenter data. *Crit Care Med* 2008;36:100–7.
- [4] Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328–40.
- [5] Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284:1061–5.
- [6] Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730–51.
- [7] Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316–22.
- [8] Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1103–10.
- [9] Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179–87.
- [10] Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer* 2005;103:1103–13.
- [11] Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, Herbrecht R, Hunault M, Leclercq R, et al. Epidemiology and risk factors for gram-positive coccal infections in neutropenia: toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003;36:149–58.
- [12] Fainstein V, Elting LS, Bodey GP. Bacteremia caused by non-sporulating anaerobes in cancer patients. A 12-year experience. *Medicine* 1989;68:151–62.
- [13] Sanders CC, Sanders Jr WE. Bêta-lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992;15:824–39.
- [14] Gomez L, Garau J, Estrada C, Marquez M, Dalmau D, Xercavins M, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer* 2003;97:419–24.
- [15] Minami S, Akama M, Araki H, Watanabe Y, Narita H, Iyobe S, et al. Imipenem and cephem resistant *Pseudomonas aeruginosa* carrying plasmids coding for class B bêta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:433–44.
- [16] Kennedy HF, Gemmell CG, Bagg J, Gibson BE, Michie JR. Antimicrobial susceptibility of blood culture isolates of viridans streptococci: relationship to a change in empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:693–6.
- [17] Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;34:1524–9.
- [18] Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis* 2002;35:1139–46.
- [19] Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003;362:1828–38.
- [20] Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, et al. Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis* 1992;14:875–83.
- [21] Bal AM, Gould IM. Empirical antimicrobial treatment for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:501–9.
- [22] Baden LR, Rubin RH. Fever, neutropenia, and the second law of thermodynamics. *Ann Intern Med* 2002;137:123–4.
- [23] Monnet DL, MacKenzie FM, Lopez-Lozano JM, Beyaert A, Camacho M, Wilson R, et al. Antimicrobial drug use

- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Aberdeen, 1996–2000. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1432–41.
- [24] Akinci E, Colpan A, Bodur H, Balaban N, Erbay A. Risk factors for ICU-acquired imipenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *J Hosp Infect* 2005;59:317–23.
- [25] Viscoli C. Management of infection in cancer patients. Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl. 4):S82–7.
- [26] Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305–11.
- [27] Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients – guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl. 2:S105–S117.
- [28] Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Bêta-lactam monotherapy versus bêta-lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111.
- [29] Drgona L, Paul M, Bucaneve G, Calandra T. The need for aminoglycosides in combination with b-lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. *Eur J Cancer* 2007;(suppl 5):13–22.
- [30] Kelsey SM, Weinhardt B, Pocock CE, Shaw E, Newland AC. Piperacillin/tazobactam plus gentamicin as empirical therapy for febrile neutropenic patients with haematological malignancy. *J Chemother* 1992;4:281–5.
- [31] Laszlo D, Bacci S, Bosi A, Fanci R, Guidi S, Saccardi R, et al. Randomized trial comparing netilmicin plus imipenem-cilastatin versus netilmicin plus ceftazidime as empiric therapy for febrile neutropenic bone marrow transplant recipients. *J Chemother* 1997;9:95–101.
- [32] Peacock JE, Herrington DA, Wade JC, Lazarus HM, Reed MD, Sinclair JW, et al. Ciprofloxacin plus piperacillin compared with tobramycin plus piperacillin as empirical therapy in febrile neutropenic patients. A randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2002;137:77–87.
- [33] Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176–89.
- [34] Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:436–44.
- [35] Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005;5:431–9.
- [36] Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:382–9.
- [37] Erjavec Z, Vries-Hospers HG, Laseur M, Halie RM, Daenen S. A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of empirical teicoplanin in febrile neutropenia with persistent fever after imipenem monotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:843–9.
- [38] Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia. *Eur J Cancer* 2007;(Suppl. 5):23–31.
- [39] De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. *Ann Intern Med* 1994;120:834–44.
- [40] Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006;91:986–9.
- [41] Kontoyiannis DP, Mantadakis E, Samonis G. Systemic mycoses in the immunocompromised host: an update in antifungal therapy. *J Hosp Infect* 2003;53:243–58.
- [42] Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl. 1):S38–43.
- [43] Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24h: randomized controlled trial. *BMJ* 2001;322:579–82.
- [44] Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med.* 1989; 86:668–672.
- [45] Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764–71.
- [46] Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391–402.
- [47] Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225–34.
- [48] Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF. B Régnier, M Attal, Y Bezie, V Blanc, A Buzyn, P Choutet, O Mimos, L Papazian, G Pialoux, T Pottecher, C Poyart, A Tazi, P Tilleul. Prise en charge des aspergilloses et candidoses invasives de l'adulte. *Rev Pneumol Clin* 2004; 60:289–293.
- [49] Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316:1627–32.
- [50] Bollee G, Sarfati C, Thiery G, Bergeron A, de Miranda S, Menotti J, et al. Clinical picture of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in cancer patients. *Chest* 2007;132:1305–10.
- [51] de Castro N, Pavie J, Lagrange-Xelot M, Molina JM. Pneumocytose chez les patients d'onco-hématologie : est-ce inévitable? *Rev Mal Respir* 2007;24:741–50.
- [52] Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979–95.
- [53] Larche J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, et al. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003;29:1688–95.
- [54] Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, Fischer B, Begrich M, Miltenberger P, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:796–805.
- [55] Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospec-

- tive comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071–7.
- [56] Fishman JA. Prevention of infection due to *Pneumocystis carinii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:995–1004.
- [57] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004;363:600–7.
- [58] Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, Hahn-Ast C, Glasmacher A, Stuber F. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* 2006;14:1241–5.